Zur Frage der bakteriziden Wirkung des Synthobilins und des mandelsauren Hexamethylentetramins auf pathogene Bakterien.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der zahnärztlichen Doktorwürde

der Hohen Medizinischen Fakultät
der
Johann Wolfgang Goethe-Universität
zu Frankfurt am Main

vorgelegt von

Rita Schoch

approb. Zahnärztin

aus Butzbach, Hessen.

1941

Dissertations-Druckerei und Verlag F. W. Kalbfleisch in Gelnhausen

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Johann Wolfgang Goethe-Universität zu Frankfurt am Main

Referent: Dr. med. habil. Kemkes
Korreferent: Prof. Dr. Külz
Dekan: Professor Dr. Dr. Guthmann

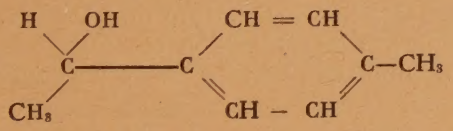
R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

MEINEN LIEBEN ELTERN!

Schon lange sind die galletreibenden Wirkungen einer Curcumaart, der Curcuma domestica (Temoe Lawak) bekannt. Es konnte anhand einer Reihe von Duodenalsondierungen festgestellt werden, daß ein Infus des Gesamtextraktes der Curcuma domestica beim Menschen eine starke Anregung der Cholerese zur Folge hatte.

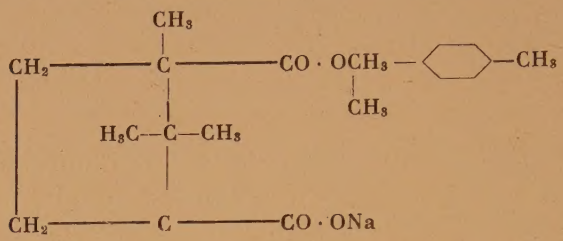
Experimentelle Untersuchungen von Franquelo sprachen einem Farbstoff der Curcuma domestica, dem Curcumin, die Hauptwirkung zu, während Grabe nachwies, daß das in dem aetherischen Oel enthaltene p-Tolylmethylcarbinol der wirksame Bestandteil ist. Weitere Versuche, von Robbers durchgeführt, ergaben, daß die Natriumsalze des Farbstoffgemisches der Curcuma eine cholekinetische Wirkung haben, d. h. daß die Entleerung der Gallenblase nur schubweise erfolgt, analog den Kontraktionen der Gallenblasenwand. Hingegen hat die Wirkung des p-Tolylmethylcarbinols eine kontinuierliche Entleerung und Mehrsekretion von heller Lebergalle zur Folge.

Da das p-Tolylmethylcarbinol

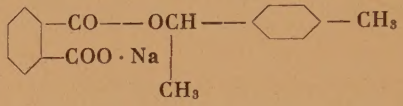


praktisch wasserunlöslich ist und dadurch nur peroral Anwendung finden könnte, ging das Bestreben der Chemisch-pharmazeutischen A.-G. Bad Homburg in Frankfurt dahin, durch Veresterung mit Camphersäure und o-Phthalsäure und Herstellung von Salzen aus diesen Estersäuren wasserlösliche Verbindungen herzustellen. Es waren dies die beiden Salze:

1. p-tolylmethylcarbinolcampherestersaures Natrium

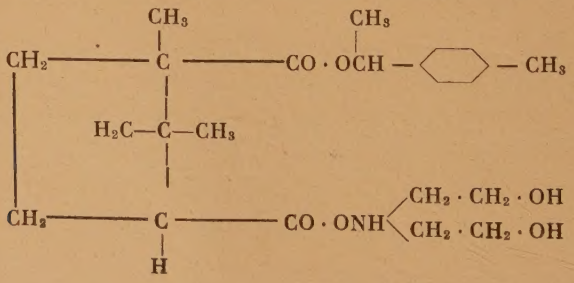


2. p-tolylmethylcarbinolphthalestersaures Natrium



Beide Verbindungen wurden von Schoene tierexperimentell an Ratten, Meerschweinchen und Hunden auf ihre choleretische Wirkung hin untersucht. Die Versuche ergaben eine Vermehrung des Gallenflusses durch p-tolylmethylcarbinolcampherestersaures Natrium von 200% gegenüber der Norm und erreichte beim Hund sogar einmal 900% nach einer halben Stunde. Die Wirkung des p-tolylmethylcarbinolphthalestersauren Natriums blieb deutlich hinter der der obengenannten Substanz zurück. Die Mehrausscheidung der Galle betrug nur bis 135% gegenüber der Norm. Vergleichsuntersuchungen mit Decholin in der gleichen Dosierung, dessen stark choleretische Wirkung bekannt ist, ergaben, daß die Wirkung von p-tolylmethylcarbinolcampherestersaurem Natrium deutlich länger und das Maximum höher ist.

In der Folge der Synthetisierung und Veresterung des p-Tolylmethylcarbinol wurde schließlich ein Diaethanolaminsalz der p-Tolylmethylcarbinolcampherestersäure hergestellt:



Dieses Aminsalz ist in 25%iger wässriger Lösung unter der Bezeichnung „Synthobilin pro injektione (Versuchspräparat 668 TID)“ tierexperimentell im Pharmakologischen Institut Giessen (Direktor: Prof. Hildebrandt) und klinisch von Siebert (II. Med. Klinik des Horst-Wessel-Krankenhauses Berlin, Direktor: Prof. Kalk) überprüft worden.

Die Applikation des Synthobilin erfolgte im Tierversuch nicht wie die Alkalisalze intravenös, sondern intramuskulär. Intravenöse Injektionen riefen Atemstörungen und Atemlähmung mit Herztod hervor.

Die Ergebnisse der klinischen Untersuchungen von Siebert, die fast alle mit der Magenduodenaldoppelsonde ausgeführt wurden, ergaben eine starke choleretische Wirkung des untersuchten Präparates. Eine erhebliche Vermehrung der Gallensekretion setzt schon wenige Minuten nach der intramuskulären Injektion ein und erreicht ihr Maximum durchschnittlich nach 10—20 Minuten. Siebert beschreibt seine Ergebnisse weiter, daß die Cholerese kontinuierlich und gleichmäßig, die Farbe der Galle gleichmäßig hell gewesen ist. Der vermehrte Gallefluß hielt teilweise über eine Stunde an und betrug im Durchschnitt 439% gegenüber der Norm, war also um ein Vielfaches höher als die Werte, die Schoene mit den Alkalisalzen des campherestersauren p-Tolylmethylcarbinols erreicht hatte. Eine höchst beobachtete Steigerung belief sich auf 679%.

Nachdem diese Versuche mit Synthobilin pro injektione abgeschlossen waren und gute Ergebnisse zeigten, trat die Frage auf, ob man, um seine Wirkung gegen Entzündungen der Gallenblase und der Gallenwege noch zu erhöhen, eine desinfektorische Komponente zusetzen solle, oder aber, ob das Synthobilin allein schon eine bakterizide Wirkung zeigt. Man dachte bei dieser Überlegung an das desinfizierend wirkende Hexamethylentetramin.

Die Wirkung des Hexamethylentetramins beruht auf dem Freiwerden von Formaldehyd und dessen bakterizider Eigen-

schaft. Die Untersuchungen von Trendelenburg über die quantitative Messung der Spaltung des Hexamethylentetramins ergaben weiterhin: Der Zerfall von Hexamethylentetramin in Formaldehyd und Ammoniak geht nur bei saurer Reaktion des Milieus in nennenswertem Ausmaß vor sich, während bei alkalischer Reaktion synthetisch Hexamethylentetramin aus Formaldehyd und Ammoniak gebildet werden kann.

$$C_6H_{12}N_4 + 6\,H_2O \underset{\text{sauer}}{\overset{\text{alkalisch}}{\rightleftharpoons}} 6\,CHOH + 4\,NH_3$$

Trendelenburg verfolgte die Abhängigkeit dieser Spaltung von der Acidität der Lösung quantitativ. Die Geschwindigkeit der Reaktion sinkt mit fallender H-Ionenkonzentration, doch nicht proportional dieser, sondern langsamer. Auch in neutraler Lösung wird etwa 1% Hexamethylentetramin in Formaldehyd zerlegt. Erst bei einem Wert von pH = 9 fällt der quantitative Nachweis von Formaldehyd negativ aus. So ist in den sauren Körpersäften, wie Magensaft (pH = 1.06 — 1,59) und Duodenalsaft mit einem pH-Wert von 6—7 ein Zerfall von Hexamethylentetramin in Formaldehyd und Ammoniak unbedingt der Fall. Auch Mancke und Siede haben nachgewiesen, daß bei intravenösen Gaben von Hexamethylentetramin Formaldehyd qualitativ im Duodenalsaft nachzuweisen war.

Jedoch sind alle Autoren ausschließlich der Meinung, daß die erreichten Konzentrationen des Hexamethylentetramins und somit des Formaldehyds zu gering sind, um eine bakterizide Wirkung zu erzielen.

Vielmehr ist Schoendube der Ansicht, die bakterizide Wirkung durch einen vermehrten Gallefluß zu unterstützen, um so eine Stauung und damit eine Infektion der Gallenwege zu verhindern, oder eine schon eingetretene Infektion sozusagen auszuspülen und zur Heilung zu bringen. Es handelt sich um Erkrankungen wie Cholangitis, Cholezystitis und Cholelithiasis mit darauffolgender Entzündung der Gallenwege.

Im allgemeinen können die entzündlichen Erscheinungen der Gallenwege als eine sehr häufig auftretende interne Erkran-

kung angesehen werden. Mancke und Siede weisen in ihrer gemeinsamen Arbeit besonders darauf hin, daß dem retikuloendothelialen System der Leber besondere Bedeutung beim Abfangen irgendwelcher Bakterienkeime des Blutes zukommt. Hierbei kommt es auch sehr bald zu einer Ausscheidung der Keime durch die Gallenwege, wodurch unzweifelhaft eine Infektionsmöglichkeit gegeben ist. Außerdem ist die Galle ein außerordentlich guter Nährboden für viele Bakterien.

Eine Reihe von Autoren nimmt an, daß die Staphylokokken und Streptokokken, die auf dem Blutwege in die Gallenblasenwand gelangen, die Haupterreger der entzündlichen Gallenblasenerkrankungen sind. Auch Schoendube spricht von einer metastatischen Cholezystitis. Als Foci, von denen Bakterienschübe ausgehen können, kommen die Tonsillen und eitrige Prozesse an den Wurzelspitzen der Zähne in Betracht. Andere Autoren vertreten die Meinung, daß die überragende Bedeutung den von den unteren Darmabschnitten her aufsteigenden Colibakterien und Enterokokken zukommt. Weiterhin ist bekannt, daß der Hauptsitz der Bakterien bei Typhus- und Paratyphusbazillenträgern in der Gallenblase ist.

Mancke und Siede sind der Ansicht, daß als häufigster Erreger der Cholangitis das Bakterium coli in Frage kommt. Es gilt heute als Tatsache, daß das Bakterium coli commune nicht nur als Saprophyt, sondern auch als Erreger pathogener Zustände anzusehen ist. In den tieferen Darmabschnitten und damit im Stuhl ist seine Anwesenheit als physiologisch zu bezeichnen. Dem entgegen kann diesem Befund an anderen Orten große pathogene Bedeutung zukommen. In dieser Hinsicht ist in erster Linie der Gallenapparat zu nennen. Allerdings hat Siede von den 837 Fällen, in denen im Laufe seiner Versuche Coli kulturell im Duodenalsaft nachgewiesen wurde, nur in 206 Fällen dem Coli pathogene Bedeutung zusprechen können. Das bedeutet also, daß nur jeder vierte im Duodenalsaft gefundene Coli für den Wirtsorganismus pathogene Bedeutung hat.

Die Colicholangitis verläuft schleichend und hat ein verhältnismäßig symptomarmes klinisches Bild, sodaß sie nur durch feinere serologische Untersuchungen wie der Agglutination des pathogenen Coli durch das körpereigene Serum zu erkennen ist.

Weiterhin spricht Siede auf Grund seiner Untersuchungen an 420 Fällen folgende Bakterien als Erreger der entzündlichen Gallenwegserkrankungen an: Staphylokokken, Enterokokken, Streptokokken, Typhus- und Paratyphusbazillen. Häufig wurden Gemische von Bakterienarten in demselben Duodenalsaft gefunden, von denen besonders die Kombination Coli - Staphylokokken - Streptokokken zu nennen wäre. Aber anhand seines großen Beweismaterials kam Siede immer wieder zu der Ueberzeugung, daß in der Hauptsache bei der Cholangitis und Cholezystitis das Bakterium coli als Erreger angesprochen werden muß.

Auf der Basis dieser Erkenntnis baute ich meine Versuche zur Frage der bakteriziden Wirkung des Synthobilins pro injektione an mehreren Colistämmen, Typhus- und Paratyphusbazillenstämmen, an gelben haemolytischen Staphylokokken, Enterokokken und haemolytischen Streptokokken auf.

Für die Versuche benutzte ich 24-stündige Kulturen in Bouillon. Mußten die Stämme über einige Zeit lebend erhalten werden, so überimpfte ich sie im Abstand von 4—5 Tagen auf Löfflerserum.

Meine Versuche machte ich durchweg folgendermaßen: Von den verschieden prozentigen Lösungen von Synthobilin pro injektione und Hexamethylentetramin, das ich als mandelsaures Salz verwandte, nahm ich je 1 ccm und brachte in dieses je einen Tropfen der verschiedenen Kulturen in Bouillon. Als Kontrollösung wurde je 1 ccm physiologische Kochsalzlösung verwandt, der ebenfalls ein Tropfen der Bouillonkulturen zugesetzt wurde. Nach Bebrüten von 2 Stunden, 4 Stunden usw. strich ich je 3 Oesen der 1%igen bezw. 5%igen Lösung von Synthobilin oder mandelsaurem Hexamethylentetramin mit Coli oder ande-

ren Bakterienarten auf 3-geteilte Nährbödenplatten aus. Nach 24-stündiger Bebrütung beobachtete ich das Wachstum der einzelnen Bakterienstämme auf den verschiedenen Nährböden.

Kurz möchte ich noch an dieser Stelle die bakterizide Eigenschaft der Mandelsäure erwähnen, die seit einigen Jahren in der Therapie der Infektionen der Harnwege Anwendung findet. Als Erreger der meisten Infektionen wurde das Bakterium coli nachgewiesen, in seltenen Fällen Staphylokokken und Enterokokken.

Helmholtz und Clark bauten die Anwendung der Mandelsäure auf der Erkenntnis auf, daß der Harn acidotischer Diabetiker nicht zu bakterieller Zersetzung neigt. Als wirksame Komponente wurde die β-Oxybuttersäure nachgewiesen, die auch bei Verabreichung der „ketogenen Diät", d. h. Ueberschuß an Fetten und Verminderung von Kohlehydraten in der Nahrung, im Harn erscheint. Gleichzeitig wurde aber auch erkannt, daß im gesunden Organismus die β-Oxybuttersäure zu CO^2 und H_2O abgebaut wird. Diese Entdeckung gab aber Anstoß zur Durchforschung ähnlicher Verbindungen und als erster erkannte Rosenheim, daß die Mandelsäure dieselben bakteriziden Eigenschaften hat, aber nach peroraler Aufnahme unverändert durch die Nieren ausgeschieden wird. Die bakterizide Wirkung richtet sich vor allen Dingen gegen das Bakterium coli, aber auch das Wachstum der Staphylokokken konnte gehemmt werden. Versuche von Groß und Hennig zeigten, daß die günstigste Wirkung bei einem pH-Wert von 5,3 des Lösungsmittels bezw. des Harnes zu erreichen ist.

I. Versuchsreihe.

BAKTERIUM COLI.

Für meinen ersten Versuch benutzte ich 3 verschiedene Colistämme. Stamm 904 war aus einem Urin gezüchtet worden, Stamm E 82 desgleichen, während Stamm NO 14 aus einer Galle stammte.

Synthobilin pro injektione gebrauchte ich 1%ig in physiologischer Kochsalzlösung, d. h. 10 ccm physiologische Kochsalzlösung + 0,1 ccm Synthobilin. Zu bemerken wäre noch, daß die 1%ige Synthobilinlösung eine opake Farbe zeigte.

Coli-Stamm 904.

Tabelle 1

1% Synthob.	Ausstrich auf Endoplatten nach:	Wachstum nach 24 Std. Brutschrank:
	4 Stunden	gutes Wachstum
	21 „	gutes Wachstum
	24 „	gutes Wachstum

Coli-Stamm E 82.

Tabelle 2

1% Synthob.	Ausstrich auf Endoplatten nach:	Wachstum nach 24 Std. Brutschrank:
	4 Stunden	gutes Wachstum
	21 „	gutes Wachstum
	24 „	gutes Wachstum

Coli-Stamm NO 14.

Tabelle 3

1% Synthob.	Ausstrich auf Endoplatten nach:	Wachstum nach 24 Std. Brutschrank:
	4 Stunden	gutes Wachstum
	21 „	gutes Wachstum
	24 „	gutes Wachstum

Das Wachstum der Colibakterien ist gleichmäßig über die ganze 3-geteilte Platte zu beobachten. Auch nach 24-stündiger Einwirkung der 1%igen Synthobilinlösung ist keinerlei Veränderung festzustellen.

Ich ging daher zu einer 5%igen Synthobilinlösung (10 ccm physiologische Kochsalzlösung + 0,5 ccm Synthobilin pro injektione) über und untersuchte 4 verschiedene Colistämme. Stamm 920 war aus einer Lebergalle isoliert worden. Stamm 942 aus einem Stuhl, Stamm 943 ebenfalls aus einem Stuhl und Stamm 945 aus einem Urin. Die 5%ige Synthobilinlösung zeigt ebenfalls eine opake Farbe.

Coli-Stamm 920.

Tabelle 4

5% Synthob.	Ausstrich auf Endoplatten nach:	Wachstum nach 24 Std. Brutschrank:
	2 Stunden	gutes Wachstum
	4 „	gutes Wachstum
	6 „	gutes Wachstum
	8 „	gutes Wachstum
	24 „	gutes Wachstum

Coli-Stamm 942.

Tabelle 5

5% Synthob.	Ausstrich auf Endoplatten nach:	Wachstum nach 24 Std. Brutschrank:
	2 Stunden	gutes Wachstum
	4 „	gutes Wachstum
	6 „	gutes Wachstum
	8 „	gutes Wachstum
	24 „	gutes Wachstum

Coli-Stamm 943.

Tabelle 6

5% Synthob.	Ausstrich auf Endoplatten nach:	Wachstum nach 24 Std. Brutschrank:
	2 Stunden	gutes Wachstum
	4 „	gutes Wachstum
	6 „	gutes Wachstum
	8 „	gutes Wachstum
	24 „	gutes Wachstum

Coli-Stamm 945.

Tabelle 7

5% Synthob.	Ausstrich auf Endoplatten nach:	Wachstum nach 24 Std. Brutschrank:
	2 Stunden	gutes Wachstum
	4 „	gutes Wachstum
	6 „	gutes Wachstum
	8 „	gutes Wachstum
	24 „	gutes Wachstum

Aus diesen 4 Tabellen ist zu ersehen, daß auch die 5%ige Synthobilinlösung keine Einwirkung auf das Wachstum des Bakterium coli hat.

In den folgenden Versuchen nahm ich eine Konzentration von 10% Synthobolin in physiologischer Kochsalzlösung (10 ccm

physiologische Kochsalzlösung + 1 ccm Synthobilin) Coli-Stamm 963 stammte aus einem Stuhl, Stamm 964 aus einem Urin, Stamm 965 wiederum aus einem Stuhl, ebenso Stamm 968.

Coli-Stamm 963.

Tabelle 8

10% Synthob.	Ausstrich auf Endoplatten nach:	Wachstum nach 24 Std. Brutschrank:
	2 Stunden	gutes Wachstum
	4 „	gutes Wachstum
	7 „	gutes Wachstum
	8 „	gutes Wachstum
	24 „	gutes Wachstum

Coli-Stamm 964.

Tabelle 9

10% Synthob.	Ausstrich auf Endoplatten nach:	Wachstum nach 24 Std. Brutschrank:
	2 Stunden	gutes Wachstum
	4 „	gutes Wachstum
	7 „	gutes Wachstum
	8 „	gutes Wachstum
	24 „	gutes Wachstum

Coli-Stamm 965.

Tabelle 10

10% Synthob.	Ausstrich auf Endoplatten nach:	Wachstum nach 24 Std. Brutschrank:
	2 Stunden	gutes Wachstum
	4 „	gutes Wachstum
	7 „	gutes Wachstum
	8 „	gutes Wachstum
	24 „	gutes Wachstum

Coli-Stamm 968.

Tabelle 11

10% Synthob.	Ausstrich auf Endoplatten nach:	Wachstum nach 24 Std. Brutschrank:
	2 Stunden	gutes Wachstum
	4 „	gutes Wachstum
	7 „	gutes Wachstum
	8 „	gutes Wachstum
	24 „	gutes Wachstum

Die Versuche mit 10%iger Synthobilinlösung haben folgendes Ergebnis: Keine Hemmung des Wachstums auch nach 24-

stündiger Einwirkung. Die einzelnen Coli-Kolonien sind sehr groß und erstrecken sich über die ganze 3-geteilte Platte.

Schließlich benutzte ich noch eine 20%ige Synthobilinlösung (5 ccm physiologische Kochsalzlösung + 1 ccm Synthobilin). Die Herkunft der einzelnen Colistämme war: Stamm 979 ein Abstrich von den weichen Hirnhäuten (Leichenmaterial); Stamm 1007 ein Urin; Stamm 1010 ein Stuhl und Stamm 1019 ein Stuhl.

Coli-Stamm 979.

Tabelle 12

20% Synthob.	Ausstrich auf Endoplatten nach:	Wachstum nach 24 Std. Brutschrank:
	4 Stunden	gutes Wachstum
	6 „	gutes Wachstum
	8 „	gutes Wachstum
	24 „	gutes Wachstum

Coli-Stamm 1007.

Tabelle 13

20% Synthob.	Ausstrich auf Endoplatten nach:	Wachstum nach 24 Std. Brutschrank:
	4 Stunden	gutes Wachstum
	6 „	gutes Wachstum
	8 „	gutes Wachstum
	24 „	gutes Wachstum

Coli-Stamm 1010.

Tabelle 14

20% Synthob.	Ausstrich auf Endoplatten nach:	Wachstum nach 24 Std. Brutschrank:
	4 Stunden	gutes Wachstum
	6 „	gutes Wachstum
	8 „	gutes Wachstum
	24 „	gutes Wachstum

Coli-Stamm 1019.

Tabelle 15

20% Synthob.	Ausstrich auf Endoplatten nach:	Wachstum nach 24 Std. Brutschrank:
	4 Stunden	gutes Wachstum
	6 „	gutes Wachstum
	8 „	gutes Wachstum
	24 „	gutes Wachstum

Auch in den Versuchen mit 20%iger Synthobilinlösung kann von keiner Wachstumshemmung gesprochen werden.

Darauffolgend stellte ich parallel laufende Versuche mit Hexamethylentetramin in denselben Konzentrationen wie mit Synthobilin an. Als Kontrollösung nahm ich physiologische Kochsalzlösung.

1% Synthobilin = 10 ccm physiologische Kochsalzlösung + 0,1 ccm Synthobilin.

1% Hexamethylentetramin = 10 ccm physiologische Kochsalzlösung + 0,1 g Hexamethylentetramin.

Als Coli-Stämme nahm ich Stamm 3847 und Stamm 3849, die beide aus einem Stuhl gezüchtet worden waren.

Coli-Stamm 3847.

Tabelle 16

1% Syn.	Ausstr. auf Endopl. n.	Wachst. n. 24 Std. Brtschr.	1% Hex.	Ausstr. a. Endoplatte n.	Wachst. n. 24 Std. Brutschr.	phys. NaCl	Ausstr. a. Endoplatte n.	Wa n. 2 Bru
	4 Std.	gut. W.		4 Std.	gut. W.		4 Std.	gut
	6 „	gut. W.		6 „	gut. W.		4 „	gut
	24 „	gut. W.		24 „	gut. W.		24 „	gut

Das Wachstum zu den 3 verschiedenen Stunden ist gleichmäßig gut. Auch nach 24 Stunden ist sowohl mit Synthobilin, wie schon vorher beschrieben, als auch mit Hexamethylentetramin keine Wachstumshemmung zu erkennen. Der Vergleichsversuch mit physiologischer Kochsalzlösung bestätigt dies.

Im folgenden Versuch wurde ein anderer Coli-Stamm verwandt. Das Ergebnis, wie aus der folgenden Tabelle ersichtlich. ist das gleiche.

Coli-Stamm 3849.

Tabelle 17

1% Syn.	Ausstr. auf Endopl. n.	Wachst. n. 24 Std. Brtschr.	1% Hex.	Ausstr. a. Endoplatte n.	Wachst. n. 24 Std. Brutschr.	phys. NaCl	Ausstr. a. Endoplatte n.	Wa n. 24 Bru
	4 Std.	gut. W.		4 Std.	gut. W.		4 Std.	gut
	6 „	gut. W.		6 „	gut. W.		4 „	gut
	24 „	gut. W.		24 „	gut. W.		24 „	gut

Die Versuche wurden mit den gleichen Stämmen und einer 5%igen Synthobilinlösung bezw. Hexamethylentetraminlösung fortgesetzt.

5% Synthobilin = 5 ccm phys. Kochsalzlösung + 0,25 ccm Synthobilin.

5% Hexamethylentetramin = 5 ccm phys. Kochsalzlösung + 0,25 g Hexamethylentetramin.

Coli-Stamm 3847.

Tabelle 18

5% Syn.	Ausstr. auf Endopl. n.	Wachst. n. 24 Std. Brtschr.	5% Hex.	Ausstr. a. Endoplatte n.	Wachst. n. 24 Std. Brutschr.	phys. NaCl	Ausstr. a. Endoplatte n.	Wachst. n. 24 Std. Brutschr.
	4 Std.	gut. W.		4 Std.	gut. W.		4 Std.	gut. W.
	6 „	gut. W.		6 „	gut. W.		4 „	gut. W.
	24 „	gut. W.		24 „	gut. W.		24 „	gut. W.

Coli-Stamm 3849.

Tabelle 19

5% Syn.	Ausstr. auf Endopl. n.	Wachst. n. 24 Std. Brtschr.	5% Hex.	Ausstr. a. Endoplatte n.	Wachst. n. 24 Std. Brutschr.	phys. NaCl	Ausstr. a. Endoplatte n.	Wachst. n. 24 Std. Brutschr.
	4 Std.	gut. W.		4 Std.	gut. W.		4 Std.	gut. W.
	6 „	gut. W.		6 „	gut. W.		4 „	gut. W.
	24 „	gut. W.		24 „	gut. W.		24 „	gut. W.

Auch hier sind die Ergebnisse so, daß man von einer Wachstumshemmung mit 5%igem Synthobilin und Hexamethylentetramin nicht sprechen kann.

Hierauf erfolgten noch Versuche mit 10%iger Synthobilin- bezw. Hexamethylentetraminlösung und in der gleichen Art mit 20%igen Lösungen.

10% Synthobilin = 5 ccm phys. Kochsalzlösung + 0,5 ccm Synthobilin.

10% Hexamethylentetramin = 5 ccm phys. Kochsalzlösung + 0,5 g Hexamethylentetramin.

Coli-Stamm 3847.

Tabelle 20

10% Syn.	Ausstr. auf Endopl. n.	Wachst. n. 24 Std. Brtschr.	10% Hex.	Ausstr. a. Endoplatte n.	Wachst. n. 24 Std. Brutschr.	phys. NaCl	Ausstr. a. Endoplatte n.	V n. B
	2 Std.	gut. W.		2 Std.	gut. W.		2 Std.	g
	4 „	gut. W.		4 „	gut. W.		4 „	g
	6 „	gut. W.		6 „	gut. W.		6 „	g
	24 „	gut. W.		24 „	+		24 „	g

Zeichenerklärung:

Das Wachstum über die ganze 3-geteilte Endoplatte mit großen Kolonien bezeichnete ich als „gut".

Beschränkt sich das Wachstum nur auf die erste Ausstrichstelle der 3-geteilten Platte und zeigt jedoch noch große Kolonien, so habe ich dieses Wachstum mit „+++" bezeichnet.

Hat sich das Wachstum noch mehr vermindert, und sind die Kolonien sichtbar kleiner geworden, so machte ich dies durch „++" kenntlich.

Eine noch größere Verminderung, aber doch noch so stark, daß ich die einzelnen Kolonien nicht auszählen konnte, veranschaulichte ich mit „+".

Waren die Kolonien an der ersten Ausstrichstelle auszuzählen, so habe ich dies getan.

War das Wachstum erloschen, so bezeichnete ich dies mit „0".

Im Laufe meiner Versuche mache ich von diesen Zeichen weiterhin Gebrauch.

Coli-Stamm 3849.

Tabelle 21

10% Syn.	Ausstr. auf Endopl. n.	Wachst. n. 24 Std. Brtschr.	10% Hex.	Ausstr. a. Endoplatte n.	Wachst. n. 24 Std. Brutschr.	phys. NaCl	Ausstr. a. Endoplatte n.	Wac n. 24 Bruts
	2 Std.	gut. W.		2 Std.	gut. W.		2 Std.	gut.
	4 „	gut. W.		4 „	gut. W.		4 „	gut.
	6 „	gut. W.		6 „	gut. W.		6 „	gut.
	24 „	gut. W.		24 „	40 Kol.		24 „	gut.

Bei der 10%igen Lösung von Hexamethylentetramin zeigt sich eine deutliche Wachstumshemmung nach 24 Stunden. Das Synthobilin ist wirkungslos geblieben.

Es folgen nun die Ergebnisse mit der 20%igen Synthobilinlösung, bezw. Hexamethylentetramin.

20% Synthobilin = 5 ccm phys. Kochsalzlösung + 1 ccm Synthobilin.

20% Hexamethylentetramin = 5 ccm phys. Kochsalzlösung + 1 g Hexamethylentetramin.

Coli-Stamm 3847.

Tabelle 22

20% Syn.	Ausstr. auf Endopl. n.	Wachst. n. 24 Std. Brtschr.	20% Hex.	Ausstr. a. Endoplatte n.	Wachst. n. 24 Std. Brutschr.	phys. NaCl	Ausstr. a. Endoplatte n.	Wachst. n. 24 Std. Brutschr.
	2 Std.	gut. W.		2 Std.	+		2 Std.	gut. W.
	4 „	gut. W.		4 „	181 Kol.		4 „	gut. W.
	6 „	gut. W.		6 „	28 Kol.		6 „	gut. W.
	24 „	gut. W.		24 „	0		24 „	gut. W.

Coli-Stamm 3849.

Tabelle 23

20% Syn.	Ausstr. auf Endopl. n.	Wachst. n. 24 Std. Brtschr.	20% Hex.	Ausstr. a. Endoplatte n.	Wachst. n. 24 Std. Brutschr.	phys. NaCl	Ausstr. a. Endoplatte n.	Wachst. n. 24 Std. Brutschr.
	2 Std.	gut. W.		2 Std.	+		2 Std.	gut. W.
	4 „	gut. W.		4 „	+		4 „	gut. W.
	6 „	gut. W.		6 „	+		6 „	gut. W.
	24 „	gut. W.		24 „	0		24 „	gut. W.

Das Ergebnis dieser letzten beiden Versuche ist: Die Wirkung der 20%igen Hexamethylentetraminlösung tritt bereits nach 2 Stunden ein. Nach 24 Stunden hat das Wachstum der Coli-Bakterien aufgehört. Die Versuche mit Synthobilin sind weiterhin negativ verlaufen. In der Kontrollösung ist das Wachstum der Bakterien unverändert geblieben.

Anhand dieser 23 Versuche mit 17 verschiedenen Coli-Stämmen und den verschieden prozentigen Lösungen von Synthobilin pro injektione. bezw. Hexamethylentetramin, komme ich zu folgendem Ergebnis: Das Synthobilin zeigt keine Einwirkung;

das Hexamethylentetramin wirkt erst bakterizid in einer Konzentration von 10%. In dem schwach alkalischen Milieu von pH = 7,35 — 7,38, das der H-Ionenkonzentration des Blutes entspricht, ist die Spaltung in Formaldehyd so gering, daß sich erst eine beachtenswerte Wirksamkeit bei den hohen Konzentrationen bemerkbar macht. Ausgeschlossen ist es allerdings, solche Konzentrationen im Körper zu erreichen.

II. Versuchsreihe.

PARATYPHUS- und TYPHUSBAZILLEN.

Die zweite Versuchsreihe begann ich mit einem Paratyphusbazillenstamm vom Typ Breslau, einem Laboratoriumsstamm. Die Versuchsanordnung war die gleiche wie die mit den verschiedenen Coli-Stämmen. Die einzelnen Synthobilinkonzentrationen stellte ich ebenso her wie in den vorher beschriebenen Versuchen, begann aber gleich mit einer 5%igen Synthobilinlösung.

Tabelle 1

5% Syn.	Ausstr. auf Endopl. n.	Wachst. n. 24 Std. Brutschr.	phys. NaCl	Ausstr. auf Endopl. n.	Wachst. n. 24 Std. Brutschr.
	3 Std.	+++		3 Std.	gut. W.
	5 „	+++		5 „	gut. W.
	7 „	+++		7 „	gut. W.
	24 „	++		24 „	+++

Tabelle 2

10% Syn.	Ausstr. auf Endopl. n.	Wachst. n. 24 Std. Brutschr.	phys. NaCl	Ausstr. auf Endopl. n.	Wachst. n. 24 Std. Brutschr.
	3 Std.	+++		3 Std.	gut. W.
	5 „	+++		5 „	gut. W.
	7 „	+++		7 „	+++
	24 „	++		24 „	+++

Tabelle 3

20% Syn.	Ausstr. auf Endopl. n.	Wachst. n. 24 Std. Brutschr.	phys. NaCl	Ausstr. auf Endopl. n.	Wachst. n. 24 Std. Brutschr.
	3 Std.	+++		3 Std.	gut. W.
	5 „	+++		5 „	gut. W.
	7 „	+++		7 „	+++
	24 „	++		24 „	+++

Aus den 3 Tabellen ist ersichtlich, daß eine ganz geringe Verminderung des Wachstums zu bemerken ist. Jedoch ist dieses auch in der phys. Kochsalzlösung herabgesetzt.

Die folgenden Versuche mit Synthobilin und Parallelversuche mit Hexamethylentetramin lassen erkennen:

Tabelle 4

1% Syn.	Ausstr. auf Endopl. n.	Wachst. n. 24 Std. Brutschr.	1% Hex.	Ausstr. a. Endoplatte n.	Wachst. n. 24 Std. Brutschr.	phys. NaCl	Ausstr. a. Endoplatte n.	Wachst. n. 24 Std. Brutschr.
	2 Std.	gut. W.		2 Std.	gut. W.		2 Std.	gut. W.
	6 „	gut. W.		6 „	gut. W.		6 „	gut. W.
	8 „	gut. W.		8 „	gut. W.		8 „	gut. W.
	24 „	gut. W.		24 „	+		24 „	gut. W.

Tabelle 5

5% Syn.	Ausstr. auf Endopl. n.	Wachst. n. 24 Std. Brutschr.	5% Hex.	Ausstr. a. Endoplatte n.	Wachst. n. 24 Std. Brutschr.	phys. NaCl	Ausstr. a. Endoplatte n.	Wachst. n. 24 Std. Brutschr.
	2 Std.	gut. W.		2 Std.	gut. W.		2 Std.	gut. W.
	6 „	gut. W.		6 „	gut. W.		6 „	gut. W.
	8 „	gut. W.		8 „	gut. W.		8 „	gut. W.
	24 „	gut. W.		24 „	221 Kol.		24 „	gut. W.

Tabelle 6

10% Syn.	Ausstr. auf Endopl. n.	Wachst. n. 24 Std. Brutschr.	10% Hex.	Ausstr. a. Endoplatte n.	Wachst. n. 24 Std. Brutschr.	phys. NaCl	Ausstr. a. Endoplatte n.	Wachst. n. 24 Std. Brutschr.
	2 Std.	gut. W.		2 Std.	gut. W.		2 Std.	gut. W.
	4 „	gut. W.		4 „	gut. W.		4 „	gut. W.
	6 „	gut. W.		6 „	gut. W.		6 „	gut. W.
	24 „	gut. W.		24 „	+		24 „	gut. W.

Tabelle 7

20% Syn.	Ausstr. auf Endopl. n.	Wachst. n. 24 Std. Brutschr.	20% Hex.	Ausstr. a. Endoplatte n.	Wachst. n. 24 Std. Brutschr.	phys. NaCl	Ausstr. a. Endoplatte n.	W n. Br
	2 Std.	gut. W.		2 Std.	gut. W.		2 Std.	gu
	4 „	gut. W.		4 „	+++		4 „	gu
	6 „	gut. W.		6 „	++		6 „	gu
	24 „	gut. W.		24 „	Platte verunr.		24 „	gu

Nach Einwirkung der 1%igen, 5%igen, 10%igen und 20%igen Synthobilinlösung ist keine Veränderung, verglichen mit den Kontrollversuchen, festzustellen. Die Kolonien sind sehr groß und über die ganze Platte verteilt.

Anders ist das Verhalten nach Einwirkung der verschieden prozentigen Hexamethylentetraminlösungen. Schon bei der 1%igen Hexamethylentetraminlösung sind die Kolonien deutlich kleiner und nach 24-stündiger Einwirkung ist das Wachstum nur noch an der Ausstrichstelle in Form sehr kleiner Kolonien zu erkennen. Ebenso verhält sich der Paratyphusbazillenstamm nach Behandlung mit 5%iger, bezw. 10- und 20%iger Hexamethylentetraminlösungen. Ein Verschwinden des Wachstums ist allerdings auch bei der 20%igen Hexamethylentetraminlösung und nach 24 Stunden Einwirkung nicht zu beobachten.

Ich möchte die Ergebnisse, die aus Tabelle 1—3 hervorgehen, als einen Zufallstreffer bezeichnen. Sehr wahrscheinlich war der Paratyphusbazillenstamm nicht mehr so lebensfähig wie der, der in den Versuchen 4—7 verwendet worden war.

Ich komme nun zur Schilderung meiner Versuche an 2 Typhusbazillenstämmen, die analog den mit Paratyphusbazillenstämmen gemacht wurden. Stamm 1535 war aus einem Stuhl gezüchtet worden.

Ich begann zunächst mit einer 5%igen Synthobilinlösung und setzte die Versuche mit 10%igen und 20%igen Lösungen fort.

Typhusbazillenstamm 1535.

Tabelle 8

5% Syn.	Ausstr. auf Endopl. n.	Wachst. n. 24 Std. Brutschr.	phys. NaCl	Ausstr. auf Endopl. n.	Wachst. n. 24 Std. Brutschr.
	3 Std.	+++		3 Std.	gut. W.
	5 „	+++		5 „	+++
	7 „	++		7 „	+++
	9 „	+		9 „	++
	24 „	+		24 „	++

Tabelle 9

10% Syn.	Ausstr. auf Endopl. n.	Wachst. n. 24 Std. Brutschr.	phys. NaCl	Ausstr. auf Endopl. n.	Wachst. n. 24 Std. Brutschr.
	3 Std.	+++		3 Std.	gut. W.
	5 „	++		5 „	+++
	7 „	++		7 „	+++
	9 „	++		9 „	++
	24 „	++		24 „	++

Tabelle 10

20% Syn.	Ausstr. auf Endopl. n.	Wachst. n. 24 Std. Brutschr.	phys. NaCl	Ausstr. auf Endopl. n.	Wachst. n. 24 Std. Brutschr.
	3 Std.	gut. W.		3 Std.	gut. W.
	5 „	+++		5 „	+++
	7 „	++		7 „	+++
	9 „	++		9 „	++
	24 „	++		24 „	

In folgendem sollen parallel laufende Versuche mit verschiedenen Konzentrationen von Synthobilin und Hexamethylentetramin beschrieben werden. Die vorherigen Ergebnisse werden erst mit diesen erörtert.

Typhusbazillenstamm 1589.

Tabelle 11

1% Syn.	Ausstr. auf Endopl. n.	Wachst. n. 24 Std. Brutschr.	1% Hex.	Ausstr. a. Endoplatte n.	Wachst. n. 24 Std. Brutschr.	phys. NaCl	Ausstr. a. Endoplatte n.	Wachst. n. 24 Std. Brutschr.
	2 Std.	gut. W.		2 Std.	gut. W.		2 Std.	gut. W.
	6 „	gut. W.		6 „	gut. W.		6 „	gut. W.
	8 „	gut. W.		8 „	gut. W.		8 „	gut. W.
	24 „	gut. W.		24 „	+++		24 „	gut. W.

Tabelle 12

5% Syn.	Ausstr. auf Endopl. n.	Wachst. n. 24 Std. Brutschr.	5% Hex.	Ausstr. a. Endoplatte n.	Wachst. n. 24 Std. Brutschr.	phys. NaCl	Ausstr. a. Endoplatte n.	
	2 Std.	gut. W.		2 Std.	gut. W.		2 Std.	
	6 „	gut. W.		6 „	gut. W.		6 „	
	8 „	gut. W.		8 „	gut. W.		8 „	
	24 „	gut. W.		24 „	++		24 „	

Tabelle 13

10% Syn.	Ausstr. auf Endopl. n.	Wachst. n. 24 Std. Brutschr.	10% Hex.	Ausstr. a. Endoplatte n.	Wachst. n. 24 Std. Brutschr.	phys. NaCl	Ausstr. a. Endoplatte n.	
	2 Std.	gut. W.		2 Std.	gut. W.		2 Std.	
	4 „	gut. W.		4 „	gut. W.		4 „	
	6 „	gut. W.		6 „	gut. W.		6 „	
	24 „	gut. W.		24 „	0		24 „	

Tabelle 14

20% Syn.	Ausstr. auf Endopl. n.	Wachst. n. 24 Std. Brutschr.	20% Hex.	Ausstr. a. Endoplatte n.	Wachst. n. 24 Std. Brutschr.	phys. NaCl	Ausstr. a. Endoplatte n.	
	2 Std.	gut. W.		2 Std.	gut. W.		2 Std.	
	4 „	gut. W.		4 „	+++		4 „	
	6 „	gut. W.		6 „	++		6 „	
	24 „	gut. W.		24 „	+		24 „	

Aus den Tabellen 8—10 folgernd, möchte man von einer ganz geringen Wirkung des Synthobilins sprechen. Jedoch läßt die Wachstumsverminderung in reiner phys. Kochsalzlösung sofort Zweifel aufkommen. Diese wurden durch die Ergebnisse der Tabellen 11—14 bestätigt. Wir müssen vielmehr dem mandelsauren Hexamethylentetramin eine bakterizide Wirkung zuerkennen. Die Kolonien der mit Hexamethylentetramin behandelten Typhusbazillenstämme sind sehr klein, gegenüber den Kolonien, auf die Synthobilin gewirkt hat. Die Kontrollversuche unterscheiden sich von den letztgenannten durch nichts und erhärten das Ergebnis.

III. Versuchsreihe.

GELBE HAEMOLYTISCHE STAPHYLOKOKKEN.

Den ersten Versuch dieser Reihe stellte ich mit 2 Stämmen gelber haemolytischer Staphylokokken und mit 5- und 10%igen Synthobilinlösungen an. Stamm 1577 war aus einem Eiter einer Gesichtsphlegmone gezüchtet worden. Die genaue Herkunft des Eiters von Stamm 1665 konnte ich nicht ermitteln.

Stamm 1577.

Tabelle 1

5% Syn.	Ausstr. auf Agarplatte n.	Wachst. n. 24 Std. Brutschr.	10% Hex.	Ausstr. a. Agarplatte n.	Wachst. n. 24 Std. Brutschr.	phys. NaCl	Ausstr. a. Agarplatte n.	Wachst. n. 24 Std. Brutschr.
	2 Std.	++		2 Std.	++		2 Std.	gut. W.
	4 „	++		4 „	++		4 „	gut. W.
	6 „	+		6 „	+		6 „	gut. W.
	8 „	+		8 „	+		8 „	gut. W.
	24 „	+		24 „	+		24 „	gut. W.

Stamm 1665.

Tabelle 2

5% Syn.	Ausstr. auf Agarplatte n.	Wachst. n. 24 Std. Brutschr.	10% Hex.	Ausstr. a. Agarplatte n.	Wachst. n. 24 Std. Brutschr.	phys. NaCl	Ausstr. a. Agarplatte n.	Wachst. n. 24 Std. Brutschr.
	2 Std.	++		2 Std.	++		2 Std.	gut. W.
	4 „	++		4 „	++		4 „	gut. W.
	6 „	+		6 „	+		6 „	gut. W.
	8 „	+		8 „	+		8 „	gut. W.
	24 „	+		24 „	+		24 „	gut. W.

Aus den beiden Versuchen geht deutlich eine bakterizide Wirkung des Synthobilins hervor. Die Kontrollversuche zeigen beide ein gutes Wachstum der Stämme und gegenüber den Kolonien nach Synthobilinbehandlung, die sehr klein sind, große Kolonien.

Auf Grund dieses Ergebnisses verwendete ich zunächst eine 1%ige Synthobilinlösung und stellte auch sofort einen Parallelversuch mit mandelsaurem Hexamethylentetramin an.

Stamm 1577.

Tabelle 3

1% Syn.	Ausstr. auf Agar-platte n.	Wachst. n. 24 Std. Brutschr.	1% Hex.	Ausstr. a. Agar-platte n.	Wachst. n. 24 Std. Brutschr.	phys. NaCl	Ausstr. a. Agar-platte n.	Wac n. 24 Bruts
4 Std.		++	4 Std.		gut. W.		4 Std.	gut.
6 „		+	6 „		gut. W.		6 „	gut.
8 „		+	8 „		gut. W.		8 „	gut.
10 „		49 Kol.	10 „		gut. W.		10 „	gut.
24 „		26 Kol.	24 „		gut. W.		24 „	gut.

Schon die erste Aufstellung der Ergebnisse zeigt, daß die Einwirkung der 1%igen Synthobilinlösung ebenso stark ist wie die der 5- bezw. 10%igen. Das Hexamethylentetramin aber hat keine Veränderung des Wachstums hervorgerufen.

In dem folgenden Versuch benutzte ich den zweiten Staphylokokkenstamm und konnte durch ihn das erste Ergebnis bestätigt finden. Wenn auch keine Abtötung der Bakterien, selbst nach 24stündiger Einwirkung stattfindet, so wird das Wachstum doch erheblich vermindert.

Stamm 1665.

Tabelle 4

1% Syn.	Ausstr. auf Agar-platte n.	Wachst. n. 24 Std. Brutschr.	1% Hex.	Ausstr. a. Agar-platte n.	Wachst. n. 24 Std. Brutschr.	phys. NaCl	Ausstr. a. Agar-platte n.	Wachs n. 24 St Brutsch
4 Std.		++	4 Std.		gut. W.		4 Std.	gut. W
6 „		+	6 „		gut. W.		6 „	gut. W
8 „		+	8 „		gut. W.		8 „	gut. W
10 „		+	10 „		gut. W.		10 „	gut. W
24 „		+	24 „		gut. W.		24 „	gut. W

Um zu klären, ob auch eine 5%ige Hexamethylentetraminlösung in dem schwach alkalischen Milieu der phys. Kochsalzlösung unwirksam bleibt, stellte ich parallel laufende Versuche mit Synthobilin, Hexamethylentetramin und einem Kontrollversuch an. Gleichzeitig erfolgten die Ausstriche auf Agarplatten in kürzeren Abständen. Die Staphylokokkenstämme waren die gleichen.

Stamm 1577.

Tabelle 5

5% Syn.	Ausstr. auf Agar-platte n.	Wachst. n. 24 Std. Brutschr.	5% Hex.	Ausstr. a. Agar-platte n.	Wachst. n. 24 Std. Brutschr.	phys. NaCl	Ausstr. a. Agar-platte n.	Wachst. n. 24 Std. Brutschr.
½ Std.		+	½ Std.	gut. W.		½ Std.	gut. W.	
1 „		+	1 „	gut. W.		1 „	gut. W.	
2 „		+	2 „	gut. W.		2 „	gut. W.	
4 „		+	4 „	gut. W.		4 „	gut. W.	
7 „		+	7 „	gut. W.		7 „	gut. W.	
10 „		7 Kol.	10 „	gut. W.		10 „	gut. W.	
24 „		5 Kol.	24 „	gut. W.		24 „	gut. W.	

Stamm 1665.

Tabelle 6

5% Syn.	Ausstr. auf Agar-platte n.	Wachst. n. 24 Std. Brutschr.	5% Hex.	Ausstr. a. Agar-platte n.	Wachst. n. 24 Std. Brutschr.	phys. NaCl	Ausstr. a. Agar-platte n.	Wachst. n. 24 Std. Brutschr.
½ Std.		+++	½ Std.	gut. W.		½ Std.	gut. W.	
1 „		++	1 „	gut. W.		1 „	gut. W.	
2 „		++	2 „	gut. W.		2 „	gut. W.	
4 „		+	4 „	gut. W.		4 „	gut. W.	
7 „		+	7 „	gut. W.		7 „	gut. W.	
10 „		+	10 „	gut. W.		10 „	gut. W.	
24 „		+	24 „	gut. W.		24 „	gut. W.	

Aus den beiden Tabellen ist zu ersehen, daß die 5%ige Hexamethylentetraminlösung keine Wirkung, verglichen mit den Kontrollversuchen, zeigt. Dementgegen ist bereits nach einer halben Stunde eine deutliche Verminderung des Wachstums durch Synthobilin zu erkennen.

Zur Festigung dieser Ergebnisse machte ich die gleichen Versuche an weiteren 3 Staphylokokken-Stämmen. Stamm 1848 konnte aus einem Ohrabstrich gezüchtet werden, ebenso Stamm 1849.

Stamm 1848.

Tabelle 7

1% Syn.	Ausstr. auf Agar-platte n.	Wachst. n. 24 Std. Brutschr.	1% Hex.	Ausstr. a. Agar-platte n.	Wachst. n. 24 Std. Brutschr.	phys. NaCl	Ausstr. a. Agar-platte n.	Wachst. n. 24 Std. Brutschr.
4 Std.		+	4 Std.	gut. W.		4 Std.	gut. W.	
6 „		+	6 „	gut. W.		6 „	gut. W.	
8 „		+	8 „	gut. W.		8 „	gut. W.	
10 „		+	10 „	gut. W.		10 „	gut. W.	
24 „		136 Kol.	24 „	gut. W.		24 „	gut. W.	

Tabelle 8

5% Syn.	Ausstr. auf Agar-platte n.	Wachst. n. 24 Std. Brutschr.	5% Hex.	Ausstr. a. Agar-platte n.	Wachst. n. 24 Std. Brutschr.	phys. NaCl	Ausstr. a. Agar-platte n.	Wac n. 24 Bruts
	4 Std.	+		4 Std.	gut. W.		4 Std.	gut.
	6 „	71 Kol.		6 „	gut. W.		6 „	gut.
	8 „	67 Kol.		8 „	gut. W.		8 „	gut.
	10 „	69 Kol.		10 „	gut. W.		10 „	gut.
	24 „	+		24 „	gut. W.		24 „	gut.

Die beiden Tabellen bestätigen die vorherigen Ergebnisse.

Stamm 1849.

Tabelle 9

1% Syn.	Ausstr. auf Agar-platte n.	Wachst. n. 24 Std. Brutschr.	1% Hex.	Ausstr. a. Agar-platte n.	Wachst. n. 24 Std. Brutschr.	phys. NaCl	Ausstr. a. Agar-platte n.	Wac n. 24 Bruts
	4 Std.	+		4 Std.	gut. W.		4 Std.	gut. W
	6 „	+		6 „	gut. W.		6 „	gut. W
	8 „	+		8 „	gut. W.		8 „	gut. W
	10 „	196 Kol.		10 „	gut. W.		10 „	gut. W
	24 „	+		24 „	gut. W.		24 „	gut. W

Tabelle 10

5% Syn.	Ausstr. auf Agar-platte n.	Wachst. n. 24 Std. Brutschr.	5% Hex.	Ausstr. a. Agar-platte n.	Wachst. n. 24 Std. Brutschr.	phys. NaCl	Ausstr. a. Agar-platte n.	Wach n. 24 S Brutsc
	4 Std.	+		4 Std.	gut. W.		4 Std.	gut. W
	6 „	+		6 „	gut. W.		6 „	gut. W
	8 „	+		8 „	gut. W.		8 „	gut. W
	10 „	+		10 „	gut. W.		10 „	gut. W
	24 „	+		24 „	gut. W.		24 „	gut. W

Stamm 1922.

Tabelle 11

1% Syn.	Ausstr. auf Agar-platte n.	Wachst. n. 24 Std. Brutschr.	1% Hex.	Ausstr. a. Agar-platte n.	Wachst. n. 24 Std. Brutschr.	phys. NaCl	Ausstr. a. Agar-platte n.	Wachs n. 24 S Brutsc
	4 Std.	++		4 Std.	gut. W.		4 Std.	gut. W
	6 „	++		6 „	gut. W.		6 „	gut. W
	8 „	++		8 „	gut. W.		8 „	gut. W
	10 „	+		10 „	gut. W.		10 „	gut. W
	24 „	+		24 „	gut. W.		24 „	gut. W

Anhand dieser 11 Tabellen und Untersuchungen an 5 verschiedenen gelben haemolytischen Staphylokokkenstämmen

komme ich zu folgendem Ergebnis: Sowohl die 1%ige als auch die 5%ige Synthobilinlösung haben eine bakterizide Wirkung auf diese Bakterienart. Allerdings ist die Wirksamkeit der 5%-igen Lösung nicht größer, wie man annehmen sollte, sondern sozusagen die gleiche. Eine Abtötung der Stämme auch nach 24stündiger Wirkungsdauer war in keinem Versuch zu beobachten. Demgegenüber stehen die Ergebnisse mit 1%iger, bezw. 5%iger Hexamethylentetraminlösung, die als unwirksam bezeichnet werden muß.

IV. Versuchsreihe.

ENTEROKOKKEN.

Diesmal untersuchte ich gleich mehrere Enterokokken-Stämme, benutzte zuerst eine 1%ige Syntholibin-, bezw. Hexamethylentetraminlösung und strich bereits nach einer halben Stunde die Versuchsflüssigkeiten auf Blutplatten aus. Die Herkunft der 5 verschiedenen Enterokokken-Stämme war: Stamm 1578 — Herzblut; Stamm 1664 — ein Duodenalsaft; Stamm 1744 — ein Duodenalsaft; Stamm 1747 — nochmals ein Duodenalsaft und Stamm 1749 — ein Urin.

Stamm 1578.

Tabelle 1

1% Syn.	Ausstr. auf Blutplatte n. ½ Std.	Wachst. n. 24 Std. Brutschr.	1% Hex.	Ausstr. auf Blutplatte n. ½ Std.	Wachst. n. 24 Std. Brutschr.	phys. NaCl	Ausstr. auf Blutplatte n. ½ Std.	Wachst. n. 24 Std. Brutschr.
	1 „	gut W.		1 „	gut. W.		1 „	gut. W.
	2 „	+++		2 „	gut. W.		2 „	gut. W.
	4 „	+++		4 „	gut. W.		4 „	gut. W.
	6 „	+		6 „	gut. W.		6 „	gut. W.
	8 „	+		8 „	gut. W.		8 „	gut. W.
	10 „	+		10 „	gut. W.		10 „	gut. W.
	24 „	0		24 „	gut. W.		24 „	gut. W.

Das erste Versuchsergebnis zeigt eine bakterizide Wirkung der 1%igen Synthobilinlösung. Nach 24 Stunden war der En-

terokokkenstamm abgetötet. Eine Wirksamkeit des mandelsauren Hexamethylentetramins konnte nicht beobachtet werden.

Stamm 1664.

Tabelle 2

1% Syn.	Ausstr. auf Blutplatte n.	Wachst. n. 24 Std. Brutschr.	1% Hex.	Ausstr. auf Blutplatte n.	Wachst. n. 24 Std. Brutschr.	phys. NaCl	Ausstr. auf Blutplatte n.	Wac n. 24 Bruts
	½ Std.	gut. W. Haemol.		½ Std.	gut. W. Haemol.		½ Std.	gut. Haer
	1 „	gut. W.		1 „	gut. W.		1 „	gut.
	2 „	+++		2 „	gut. W.		2 „	gut.
	4 „	gut. W.		4 „	gut. W.		4 „	gut.
	6 „	+++		6 „	gut. W.		6 „	gut.
	8 „	+++		8 „	gut. W.		8 „	gut.
	10 „	+++		10 „	gut. W.		10 „	gut.
	24 „	+		24 „	gut. W.		24 „	gut.

Sind die Ergebnisse auch nicht so eindeutig wie im vorherigen Versuch, so können wir doch von einer auf das Wachstum der Bakterien hemmend wirkenden Eigenschaft sprechen.

Stamm 1744.

Tabelle 3

1% Syn.	Ausstr. auf Blutplatte n.	Wachst. n. 24 Std. Brutschr.	1% Hex.	Ausstr. auf Blutplatte n.	Wachst. n. 24 Std. Brutschr.	phys. NaCl	Ausstr. auf Blutplatte n.	Wach n. 24 Bruts
	½ Std.	+++		½ Std.	gut. W.		½ Std.	gut.
	1 „	gut. W.		1 „	gut. W.		1 „	gut.
	2 „	gut. W.		2 „	+++		2 „	gut.
	4 „	++		4 „	gut. W.		4 „	gut.
	6 „	+		6 „	gut. W.		6 „	gut.
	8 Std.	++		8 „	gut. W.		8 „	gut.
	10 „	++		10 „	gut. W.		10 „	gut.
	24 „	+		24 „	gut. W.		24 „	gut.

Stamm 1747.

Tabelle 4

1% Syn.	Ausstr. auf Blutplatte n.	Wachst. n. 24 Std. Brutschr.	1% Hex.	Ausstr. auf Blutplatte n.	Wachst. n. 24 Std. Brutschr.	phys. NaCl	Ausstr. auf Blutplatte n.	Wach n. 24 Bruts
	½ Std.	gut. W.		½ Std.	gut. W.		½ Std.	gut.
	1 „	+++		1 „	gut. W.		1 „	gut.
	2 „	+++		2 „	+++		2 „	gut.
	4 „	++		4 „	gut. W.		4 „	gut.
	6 „	++		6 „	gut. W.		6 „	gut.
	8 „	++		8 „	gut. W.		8 „	gut.
	10 „	++		10 „	gut. W.		10 „	gut.
	24 „	+		24 „	gut. W.		24 „	gut.

Die Ergebnisse dieser beiden Versuche sind um weniges von denen der vorherigen verschieden, jedoch hängt dies sicher mit der nicht gleichen Widerstandsfähigkeit der einzelnen Bakterienstämme zusammen. Immerhin geben sie die Resultate im großen wieder, wie in den Tabellen 1 und 2 beschrieben.

Auch der folgende Versuch kann diese Annahme bestätigen. Allerdings kann in den Tabellen 2—5 eine Abtötung der einzelnen Stämme nicht mehr beobachtet werden.

Stamm 1749.

Tabelle 5

1% Syn.	Ausstr. auf Blutplatte n.	Wachst. n. 24 Std. Brutschr.	1% Hex.	Ausstr. auf Blutplatte n.	Wachst. n. 24 Std. Brutschr.	phys. NaCl	Ausstr. auf Blutplatte n.	Wachst. n. 24 Std. Brutschr.
	½ Std.	gut. W.		½ Std.	gut. W.		½ Std.	gut. W.
	1 „	gut. W.		1 „	gut. W.		1 „	gut. W.
	2 „	gut. W.		2 „	gut. W.		2 „	gut. W.
	4 „	gut. W.		4 „	gut. W.		4 „	gut. W.
	6 „	gut. W.		6 „	gut. W.		6 „	gut. W.
	8 „	+++		8 „	gut. W.		8 „	gut. W.
	10 „	+++		10 „	gut. W.		10 „	gut. W.
	24 „	+		24 „	gut. W.		24 „	gut. W.

Es folgen nun Versuche mit denselben Stämmen und einer 5%igen Synthobilin-, bezw. Hexamethylentetraminlösung.

Stamm 1578.

Tabelle 6

5% Syn.	Ausstr. auf Blutplatte n.	Wachst. n. 24 Std. Brutschr.	5% Hex.	Ausstr. auf Blutplatte n.	Wachst. n. 24 Std. Brutschr.	phys. NaCl	Ausstr. auf Blutplatte n.	Wachst. n. 24 Std. Brutschr.
	½ Std.	0		½ Std.	gut. W.		½ Std.	gut. W.
	1 „	0		1 „	gut. W.		1 „	gut. W.
	2 „	0		2 „	gut. W.		2 „	gut. W.
	4 „	0		4 „	gut. W.		4 „	gut. W.
	6 „	0		6 „	gut. W.		6 „	gut. W.
	10 „	Pl. verun.		10 „	gut. W.		10 „	gut. W.
	24 „	0		24 „	gut. W.		24 „	gut. W.

Stamm 1664.

Tabelle 7

	½ Std.	0		½ Std.	gut. W.		½ Std.	gut. W.
	1 „	0		1 „	gut. W.		1 „	gut. W.
	2 „	0		2 „	gut. W.		2 „	gut. W.
	4 „	0		4 „	gut. W.		4 „	gut. W.
	6 „	0		6 „	gut. W.		6 „	gut. W.
	10 „	0		10 „	gut. W.		10 „	gut. W.
	24 „	0		24 „	gut. W.		24 „	gut. W.

Schon nach einer halben Stunde ist das Wachstum der beiden Enterokokkenstämme erloschen. Aber auch hier zeigt das Hexamethylentetramin keine bakterizide Eigenschaft.

Nachstehend werden noch 3 Versuche mit den anderen Stämmen geschildert, bei denen ich zu denselben Ergebnissen gekommen bin.

Stamm 1744.

Tabelle 8

5% Syn.	Ausstr. auf Blutplatte n.	Wachst. n. 24 Std. Brutschr.	5% Hex.	Ausstr. auf Blutplatte n.	Wachst. n. 24 Std. Brutschr.	phys. NaCl	Ausstr. auf Blutplatte n.	Wach n. 24 S Brutsc
	½ Std.	17 Kol.		½ Std.	gut. W.		½ Std.	gut. V
	1 „	19 Kol.		1 „	gut. W.		1 „	gut. V
	2 „	22 Kol.		2 „	gut. W.		2 „	gut. V
	4 „	0		4 „	gut. W.		4 „	gut. V
	6 „	0		6 „	gut. W.		6 „	gut. V
	10 „	0		10 „	gut. W.		10 „	gut. V
	24 „	0		24 „	gut. W.		24 „	gut. V

Stamm 1747.

Tabelle 9

5% Syn.	Ausstr. auf Blutplatte n.	Wachst. n. 24 Std. Brutschr.	5% Hex.	Ausstr. auf Blutplatte n.	Wachst. n. 24 Std. Brutschr.	phys. NaCl	Ausstr. auf Blutplatte n.	Wach n. 24 S Brutsc
	½ Std.	+		½ Std.	gut. W.		½ Std.	gut. V
	1 „	18 Kol.		1 „	gut. W.		1 „	gut. V
	2 „	5 Kol.		2 „	gut. W.		2 „	gut. V
	4 „	0		4 „	gut. W.		4 „	gut. V
	6 „	0		6 „	gut. W.		6 „	gut. V
	10 „	0		10 „	gut. W.		10 „	gut. V
	24 „	0		24 „	gut. W.		24 „	gut. V

Stamm 1749.

Tabelle 10

5% Syn.	Ausstr. auf Blutplatte n.	Wachst. n. 24 Std. Brutschr.	5% Hex.	Ausstr. auf Blutplatte n.	Wachst. n. 24 Std. Brutschr.	phys. NaCl	Ausstr. auf Blutplatte n.	Wach n. 24 S Brutsc
	½ Std.	106 Kol.		½ Std.	gut. W.		½ Std.	gut. V
	1 „	0		1 „	gut. W.		1 „	gut. V
	2 „	0		2 „	gut. W.		2 „	gut. V
	4 „	0		4 „	gut. W.		4 „	gut. V
	6 „	0		6 „	gut. W.		6 „	gut. V
	10 „	0		10 „	gut. W.		10 „	gut. V
	24 „	0		24 „	gut. W.		24 „	gut. V

Zusammenfassend komme ich zu folgenden Resultaten: In dem schwach alkalischen Milieu der phys. Kochsalzlösung ist die Wirksamkeit des Synthobilins pro injektione als 5%ige Lösung so stark, daß eine Abtötung der einzelnen Bakterienstämme spätestens nach 4 Stunden eintritt. Auch die 1%ige Lösung zeigt eine deutliche Wirkung. Dementsprechend bleiben die 1%igen und 5%igen mandelsauren Hexamethylentetraminlösungen unwirksam. Die Kontrollversuche bestätigen diese Ergebnisse.

V, Versuchhreihe.

HAEMOLYTISCHE STREPTOKOKKEN.

Ich setzte meine Versuche mit haemolytischen Streptokokken analog denen mit Enterokokken an zwei verschiedenen Stämmen fort. Stamm 1732 war aus einem Ohrabstrich isoliert worden, während Stamm 1753 aus einem phlegmonösen Eiter stammte.

Stamm 1732.

Tabelle 1

1% Syn.	Ausstr. auf Blutplatte n.	Wachst. n. 24 Std. Brutschr.	1% Hex.	Ausstr. auf Blutplatte n.	Wachst. n. 24 Std. Brutschr.	phys. NaCl	Ausstr. auf Blutplatte n.	Wachst. n. 24 Std. Brutschr.
	½ Std.	gut. W.		½ Std.	gut. W.		½ Std.	gut. W.
	1 „	gut. W.		1 „	gut. W.		1 „	gut. W.
	2 „	gut. W.		2 „	gut. W.		2 „	gut. W.
	4 „	0		4 „	gut. W.		4 „	gut. W.
	6 „	0		6 „	gut. W.		6 „	gut. W.
	8 „	0		8 „	gut. W.		8 „	gut. W.
	10 „	0		10 „	gut. W.		10 „	gut. W.
	24 „	0		24 „	gut. W.		24 „	gut. W.

Tabelle 2

5% Syn.	Ausstr. auf Blutplatte n.	Wachst. n. 24 Std. Brutschr.	5% Hex.	Ausstr. auf Blutplatte n.	Wachst. n. 24 Std. Brutschr.	phys. NaCl	Ausstr. auf Blutplatte n.	Wachst. n. 24 Std. Brutschr.
	½ Std.	0		½ Std.	gut. W.		½ Std.	gut. W.
	1 „	0		1 „	gut. W.		1 „	gut. W.
	2 „	0		2 „	gut. W.		2 „	gut. W.
	4 „	0		4 „	gut. W.		4 „	gut. W.
	6 „	0		6 „	gut. W.		6 „	gut. W.
	8 „	0		8 „	gut. W.		8 „	gut. W.
	10 „	0		10 „	gut. W.		10 „	gut. W.
	24 „	0		24 „	gut. W.		24 „	gut. W.

Während die Enterokokkenstämme nach Behandlung mit 1%iger Synthobilinlösung wohl eine Wachstumsverringerung zeigen, ist der Streptokokkenstamm schon nach 4½ Stunden nicht mehr lebend, nach Einwirkung einer 5%igen Synthobilinlösung bereits nach einer halben Stunde. Die beiden folgenden Tabellen lassen dasselbe erkennen.

Stamm 1753.

Tabelle 3

1% Syn.	Ausstr. auf Blutplatte n.	Wachst. n. 24 Std. Brutschr.	1% Hex.	Ausstr. auf Blutplatte n.	Wachst. n. 24 Std. Brutschr.	phys. NaCl	Ausstr. auf Blutplatte n.	Wac n. 24 Bruts
	½ Std.	gut. W.		½ Std.	gut. W.		½ Std.	gut.
	1 „	gut. W.		1 „	gut. W.		1 „	gut.
	2 „	gut. W.		2 „	gut. W.		2 „	gut.
	4 „	0		4 „	gut. W.		4 „	gut.
	6 „	0		6 „	gut. W.		6 „	gut.
	8 „	0		8 „	gut. W.		8 „	gut.
	10 „	0		10 „	gut. W.		10 „	gut.
	24 „	0		24 „	gut. W.		24 „	gut.

Tabelle 4

5% Syn.	Ausstr. auf Blutplatte n.	Wachst. n. 24 Std. Brutschr.	5% Hex.	Ausstr. auf Blutplatte n.	Wachst. n. 24 Std. Brutschr.	phys. NaCl	Ausstr. auf Blutplatte n.	Wac n. 24 Bruts
	½ Std.	14 Kol.		½ Std.	gut. W.		½ Std.	gut.
	1 „	0		1 „	gut. W.		1 „	gut.
	2 „	0		2 „	gut. W.		2 „	gut.
	4 „	0		4 „	gut. W.		4 „	gut.
	6 „	0		6 „	gut. W.		6 „	gut.
	8 „	0		8 „	gut. W.		8 „	gut.
	10 „	0		10 „	gut. W.		10 „	gut.
	24 „	0		24 „	gut. W.		24 „	gut.

Aus den 4 Versuchen folgernd, kann man von einer noch besseren Wirkung des Synthobilins auf haemolytische Streptokokken als auf Enterokokken sprechen. Schon die 1%ige Lösung wirkt bakterientötend. Veränderungen durch Hexamethylentetramin waren auch hier nicht zu bemerken.

VI. Versuchsreihe.

GELBE HAEMOLYTISCHE STAPHYLOKOKKEN, ENTEROKOKKEN UND HAEMOLYTISCHE STREPTOKOKKEN IN VERSCHIEDEN PROZENTIGEN SYNTHOBILIN- BEZW. HEXAMETHYLENTETRAMIN-LÖSUNGEN IM MILIEU VON GALLENSÄFTEN.

Im Laufe meiner Versuche tauchte die Frage auf, ob die Wirksamkeit des Synthobilins in dem Milieu der Gallensäfte in irgendeiner Weise verändert wird. Die Tatsache besteht, daß die bakteriziden Eigenschaften des Hexamethylentetramins an das saure Milieu gebunden sind. In all meinen Versuchen ist zu erkennen, daß in der schwach alkalischen phys. Kochsalzlösung das mandelsaure Hexamethylentetramin wirkungslos geblieben ist.

Zu diesem Zweck mußten vor allen Dingen die pH-Werte der verschiedenen Gallensäfte bestimmt werden. Diese Untersuchungen wurden in dem wissenschaftlichen Laboratorium der Chemisch-pharmazeutischen A. G. Bad Homburg in Frankfurt am Main mittels der Wasserstoffelektrode und in einer Verdünnung der Galleflüssigkeit mit destilliertem Wasser im Verhältnis 1 : 10 durchgeführt. Die Werte schwankten sehr stark zwischen pH = 3,3 und pH = 7,96.

Eine Klärung dieser Frage fand ich in einer Arbeit von Friedrich. Ganz allgemein betrachtet, liegen die pH-Werte des Duodenums bei 5,9 bis 6,6, während der pH-Wert, der in der Gallenblase gespeicherten Galle bei pH = 7,4 bis 7,7 ist. Lehnartz betont aber in seinem Buche, daß durch die Gegenwart der Gallensäuren der pH-Wert der Galle auf den des Darminhaltes, also nach der sauren Seite hin, verschoben werden kann. Friedrich unterscheidet nun zwischen einer Lebergalle und einer Blasengalle. Der pH-Wert der Lebergalle schwankt zwischen 3,8 bis 7,82; der pH-Wert der Blasengalle liegt bei 6,2 bis 7,5. Reine Blasengalle wird nach Stepp nur nach Injektionen von Pepton und

Öl (10%ige Emulsion), die eine Kontraktion der Gallenblasenwand verursachen, gewonnen. Stepp und Westphal erreichen auch durch Pharmaka, die auf das vegetative Nervensystem wirken, wie Pilocarpin und Adrenalin, eine Einwirkung auf den Sphincter Oddi und damit reine Blasengalle. Unter normalen Verhältnissen erhalten wir nach Friedrich bei Duodenalsondierungen meist Lebergalle, die diese stark schwankenden pH-Werte hat.

Der Einblick in 2 Krankengeschichten der Patienten, bei denen eine Duodenalsondierung gemacht worden war, ergab folgende Ergebnisse: Beim Gallensaft 2693, dessen pH-Wert bei 6,3 lag, hatte die Duodenalsondierung nach Ölbehandlung stattgefunden; der Gallensaft 3119, dessen pH-Wert 3,5 war, wurde ohne Vorbehandlung gewonnen. Leider waren mir die Krankenblätter der anderen Patienten nicht zugängig, da die Gallensäfte von auswärtigen Kliniken eingeschickt worden waren.

Im ganzen habe ich 6 verschiedene Gallensäfte verwendet, die alle steril waren:

Gallensaft 2904 — pH = 4,36
Gallensaft 2693 — pH = 6,3
Gallensaft 2527 — pH = 2,3
Gallensaft 3119 — pH = 3,5
Gallensaft 3998 — pH = 3,22
Gallensaft 4006 — pH = 7,96.

Zunächst nahm ich für meine weiteren Versuche 2 verschiedene Stämme gelber haemolytischer Staphylokokken. Der erste Stamm war Stamm 1848, der zweite Stamm 4178, der aus einem Pleurapunktat gezüchtet worden war. Von Gallensäften verwendete ich 3998 und 4006.

Ich kam zu folgenden Ergebnissen:

Stamm 1848, Gallensaft 3998.

Tabelle 1

1% Syn.	Ausstr. auf Agar-platte n.	Wachst. n. 24 Std. Brutschr.	1% Hex.	Ausstr. a. Agar-platte n.	Wachst. n. 24 Std. Brutschr.	phys. NaCl	Ausstr. a. Agar-platte n.	Wachst. n. 24 Std. Brutschr.
	1 Std.	+		1 Std.	gut. W.		1 Std.	gut. W.
	2 „	+		2 „	+++		2 „	gut. W.
	4 „	+		4 „	gut. W.		4 „	gut. W.
	6 Std.	+		6 „	+		6 „	gut. W.
	24 „	+		24 „	0		24 „	gut. W.

Stamm 1848, Gallensaft 4006.

Tabelle 2

5% Syn.	Ausstr. auf Agar-platte n.	Wachst. n. 24 Std. Brutschr.	5% Hex.	Ausstr. a. Agar-platte n.	Wachst. n. 24 Std. Brutschr.	phys. NaCl	Ausstr. a. Agar-platte n.	Wachst. n. 24 Std. Brutschr.
	1 Std.	gut. W.		1 Std.	gut. W.		1 Std.	gut. W.
	2 „	gut. W.		2 „	gut. W.		2 „	gut. W.
	4 „	gut. W.		4 „	gut. W.		4 „	gut. W.
	6 „	gut. W.		6 „	gut. W.		6 „	gut. W.
	24 „	gut. W.		24 „	0		24 „	gut. W.

Stamm 4178, Gallensaft 3998.

Tabelle 3

1% Syn.	Ausstr. auf Agar-platte n.	Wachst. n. 24 Std. Brutschr.	1% Hex.	Ausstr. a. Agar-platte n.	Wachst. n. 24 Std. Brutschr.	phys. NaCl	Ausstr. a. Agar-platte n.	Wachst. n. 24 Std. Brutschr.
	1 Std.	+		1 Std.	gut. W.		1 Std.	gut. W.
	2 „	+		2 „	gut. W.		2 „	gut. W.
	4 „	+		4 „	+		4 „	gut. W.
	6 „	+		6 „	+		6 „	gut. W.
	24 „	+		24 „	0		24 „	gut. W.

Stamm 4178, Gallensaft 4006.

Tabelle 4

5% Syn.	Ausstr. auf Agar-platte n.	Wachst. n. 24 Std. Brutschr.	5% Hex.	Ausstr. a. Agar-platte n.	Wachst. n. 24 Std. Brutschr.	phys. NaCl	Ausstr. a. Agar-platte n.	Wachst. n. 24 Std. Brutschr.
	1 Std.	gut. W.		1 Std.	gut. W.		1 Std.	gut. W.
	2 „	gut. W.		2 „	gut. W.		2 „	gut. W.
	4 „	gut. W.		4 „	gut. W.		4 „	gut. W.
	6 „	gut. W.		6 „	gut. W.		6 „	gut. W.
	24 „	gut. W.		24 „	gut. W.		24 „	gut. W.

Nach Tabellen 1 und 3 ist die Einwirkung des Synthobilins auf gelbe haemolytische Staphylokokken auch in dem sauren Milieu des Gallensaftes gleich der in der phys. Kochsalzlösung

als Lösungsmittel geblieben. Die bakterizide Wirkung des Hexamethylentetramins aber hat sich durch den sauren Charakter bemerkbar gemacht. Das Wachstum in den ersten beiden Stunden zeigt bei Stamm 1848 und bei Stamm 4178 trotz der Einwirkung von Hexamethylentetramin große Kolonien, die auf den Platten der mit Synthobilin behandelten Staphylokokkenstämmen fast ausschließlich fehlen. Überdies beschränkt sich bei letzteren das Wachstum nur auf die erste Ausstrichstelle der 3-geteilten Platte. Aus diesen Ergebnissen wäre zu schließen, daß die Wirkung des Synthobilins rascher eintritt, aber keine endgültige Hemmung des Wachstums erreicht. Dieses ist nach Behandlung mit mandelsaurem Hexamethylentetramin nach 24 Stunden der Fall.

Den geschilderten Versuchen in Tabelle 2 und 4 möchte ich keine Bedeutung zusprechen. Der pH-Wert dieses Gallensaftes entspricht fast dem der phys. Kochsalzlösung, sodaß es sich hier um ein Zufallsergebnis sowohl mit der 5%igen Synthobilinlösung als auch mit der gleichen Hexamethylentetramin-Konzentration handeln wird.

Anschließend erfolgten Untersuchungen mit 2 Enterokokkenstämmen (Stamm 1664 und Stamm 1749) in 1%igen, bezw. 5%igen Synthobilin- und Hexamethylentetraminlösungen im Gallensaft 3119 und 2527.

Stamm 1664.

1% Syn. in Gallensaft 3119.

1% Hex. in Gallensaft 2527.

Tabelle 5

1% Syn.	Ausstr. auf Blutplatte n.	Wachst. n. 24 Std. Brutschr.	1% Hex.	Ausstr. auf Blutplatte n.	Wachst. n. 24 Std. Brutschr.	phys. NaCl	Ausstr. auf Blutplatte n.	Wachs. n. 24 S. Brutsc.
	1 Std.	gut. W.		1 Std.	gut. W.		1 Std.	gut. W.
	2 „	gut. W.		2 „	gut. W.		2 „	gut. W.
	4 „	+++		4 „	+		4 „	gut. W.
	6 „	170 Kol.		6 „	0		6 „	gut. W.
	24 „	0		24 „	0		24 „	gut. W.

Stamm 1749.

Tabelle 6

1% Syn.	Ausstr. auf Blutplatte n.	Wachst. n. 24 Std. Brutschr.	1% Hex.	Ausstr. auf Blutplatte n.	Wachst. n. 24 Std. Brutschr.	phys. NaCl	Ausstr. auf Blutplatte n.	Wachst. n. 24 Std. Brutschr.
	1 Std.	+++		1 Std.	gut. W.		1 Std.	gut. W.
	2 „	+		2 „	gut. W.		2 „	gut. W.
	4 „	0		4 „	++		4 „	gut. W.
	6 „	0		6 „	0		6 „	gut. W.
	24 „	0		24 „	0		24 „	gut. W.

Während in den vorherigen Versuchen der Versuchsreihe IV nur in einem Fall eine Abtötung eines Enterokokkenstammes nach 24 Stunden zu verzeichnen war, tritt sie hier in beiden Fällen bereits nach 6 Stunden auf. Die Wirkung des Hexamethylentetramins bleibt etwas hinter der des Synthobilins zurück, ist aber doch so stark, daß eine vollständige Hemmung nach 6 Stunden erreicht ist.

Folgend werden noch 2 Versuche mit 5%igen Lösungen geschildert.

Stamm 1664.

5% Syn. in Gallensaft. 2904.

5% Hex. in Gallensaft 2963.

Tabelle 7

5% Syn.	Ausstr. auf Blutplatte n.	Wachst. n. 24 Std. Brutschr.	5% Hex.	Ausstr. auf Blutplatte n.	Wachst. n. 24 Std. Brutschr.	phys. NaCl	Ausstr. auf Blutplatte n.	Wachst. n. 24 Std. Brutschr.
	1 Std.	gut. W.		1 Std.	gut. W.		1 Std.	gut. W.
	2 „	gut. W.		2 „	gut. W.		2 „	gut. W.
	4 „	+		4 „	gut. W.		4 „	gut. W.
	6 „	246 Kol.		6 „	gut. W.		6 „	gut. W.
	24 „	0		24 „	0		24 „	gut. W.

Stamm 1749.

Tabelle 8

5% Syn.	Ausstr. auf Blutplatte n.	Wachst. n. 24 Std. Brutschr.	5% Hex.	Ausstr. auf Blutplatte n.	Wachst. n. 24 Std. Brutschr.	phys. NaCl	Ausstr. auf Blutplatte n.	Wachst. n. 24 Std. Brutschr.
	1 Std.	gut. W.		1 Std.	gut. W.		1 Std.	gut. W.
	2 „	+++		2 „	gut. W.		2 „	gut. W.
	4 „	284 Kol.		4 „	gut. W.		4 „	gut. W.
	6 „	213 Kol.		6 „	+++		6 „	gut. W.
	24 „	0		24 „	0		24 „	gut. W.

Zusammenfassend wäre aus den beiden letzten Versuchen zu schließen, daß die Wirkung der 5%igen Synthobilinlösung gegenüber den anderen Versuchen etwas abgenommen hat. Immerhin kann man auch jetzt noch von einer bakterientötenden Wirksamkeit sprechen. Der Zerfall von Hexamethylentetramin in Formaldehyd hat sich in dem schwächer sauren Milieu des Gallensaftes 2693 wieder verringert und dadurch seine bakterizide Kraft. Allerdings sind die Stämme nach 24-stündiger Behandlung nicht mehr gewachsen.

In den letzten Versuchen untersuchte ich noch 2 haemolytische Streptokokkenstämme (Stamm 1732 und 1753) und kam zu folgenden Ergebnissen:

Stamm 1732.

1% Syn. in Gallensaft 3119.
1% Hex. in Gallensaft 2527.

Tabelle 9

1% Syn.	Ausstr. auf Blutplatte n.	Wachst. n. 24 Std. Brutschr.	1% Hex.	Ausstr. auf Blutplatte n.	Wachst. n. 24 Std. Brutschr.	phys. NaCl	Ausstr. auf Blutplatte n.	Wachs n. 24 St Brutsch
	1 Std.	22 Kol.		1 Std.	0		1 Std.	gut. W
	2 „	0		2 „	0		2 „	gut. W
	4 „	0		4 „	0		4 „	gut. W
	6 „	0		6 „	0		6 „	gut. W
	24 „	0		24 „	0		24 „	gut. W

Stamm 1753.

Tabelle 10

1% Syn.	Ausstr. auf Blutplatte n.	Wachst. n. 24 Std. Brutschr.	1% Hex.	Ausstr. auf Blutplatte n.	Wachst. n. 24 Std. Brutschr.	phys. NaCl	Ausstr. auf Blutplatte n.	Wachs n. 24 St Brutsch
	1 Std.	+++		1 Std.	gut. W.		1 Std.	gut. W
	2 „	+++		2 „	+++		2 „	gut. W
	4 „	++		4 „	+		4 „	gut. W
	6 „	+		6 „	0		6 „	gut. W
	24 „	0		24 „	0		24 „	gut. W

Stamm 1753.

5% Syn. in Gallensaft 2904.
5% Hex. in Gallensaft 2693.

Tabelle 11

5% Syn.	Ausstr. auf Blutplatte n.	Wachst. n. 24 Std. Brutschr.	5% Hex.	Ausstr. auf Blutplatte n.	Wachst. n. 24 Std. Brutschr.	phys. NaCl	Ausstr. auf Blutplatte n.	Wachst. n. 24 Std. Brutschr.
	1 Std.	gut. W.		1 Std.	gut. W.		1 Std.	gut. W.
	2 „	+		2 „	gut. W.		2 „	gut. W.
	4 „	+		4 „	+++		4 „	gut. W.
	6 „	+		6 „	+++		6 „	gut. W.
	24 „	0		24 „	0		24 „	gut. W.

Stamm 1732.

Tabelle 12

5% Syn.	Ausstr. auf Blutplatte n.	Wachst. n. 24 Std. Brutschr.	5% Hex.	Ausstr. auf Blutplatte n.	Wachst. n. 24 Std. Brutschr.	phys. NaCl	Ausstr. auf Blutplatte n.	Wachst. n. 24 Std. Brutschr.
	1 Std.	++		1 Std.	gut. W.		1 Std.	gut. W.
	2 „	+		2 „	gut. W.		2 „	gut. W.
	4 „	0		4 „	gut. W.		4 „	gut. W.
	6 „	0		6 „	+++		6 „	gut. W.
	24 „	0		24 „	0		24 „	gut. W.

Aus diesen Versuchsergebnissen geht hervor, daß die bakterizide Eigenschaft des Synthobilins auf haemolytische Streptokokken in dem sauren Milieu der Gallensäfte kaum eine Verminderung erfahren hat. Die 4 Versuche aber bestätigen wiederum, daß die Wirkungen des Hexamethylentetramins nur in sauren Lösungen bemerkbar sind.

ZUSAMMENFASSUNG.

Insgesamt habe ich für meine Versuche 17 Coli-Stämme, 2 Paratyphus- und 2 Typhusbazillenstämme, 6 gelbe haemolytische Staphylokokkenstämme, 5 Enterokokken- und 2 haemolytische Streptokokkenstämme verwandt und bin zu folgenden Ergebnissen gekommen.

Das Synthobilin pro injektione (Versuchspräparat 668 TID) hat auf Coli-, Paratyphus- und Typhusbazillen selbst in 20%-igen Lösungen keine bakterizide Wirkung gezeigt. Das mandelsaure Hexamethylentetramin hingegen, das ich parallel laufend untersuchte, wirkte in 10%igen Lösungen auf Coli-Bakterien tötend, und zwar nach einer Wirkungsdauer von 24 Stunden. Es darf wohl angenommen werden, daß das mandelsaure Hexamethylentetramin in dem sauren Milieu der Gallensäfte auf Coli bereits in niedrigen Konzentrationen bakterizide Wirkungen zeigt. Auch den Paratyphus- und Typhusbazillenstämmen gegenüber konnte dem mandelsauren Hexamethylentetramin in dem schwach alkalischen Milieu der physiologischen Kochsalzlösung bakterizide Wirksamkeit zugesprochen werden. Sie fehlt aber ganz in demselben Lösungsmittel auf gelbe haemolytische Streptokokken, Enterokokken und haemolytische Staphylokokken. Hier ist es vielmehr das Synthobilin pro injektione, welches bakterientötend wirkt. Wohl ist diese Eigenschaft nicht so stark, daß das Wachstum der gelben haemolytischen Staphylokokken vollkommen aufhört. Aber immerhin kann von einer recht starken Wachstumshemmung gesprochen werden. Auf Enterokokken und Streptokokken ist die Wirkung so intensiv, daß bereits mit einer 5%igen Lösung nach 4 Stunden, bezw. 1 Stunde eine vollständige Keimfreiheit erreicht wird. Die 1%ige Synthobilinlösung bewirkt nur bei den Streptokokken nach 4 Stunden Sterilität, während die Enterokokken in ihrem Wachstum stark gehemmt werden. Nur in einem Falle konnte ein völliges Verschwinden beobachtet werden.

Besondere Beachtung verdienen die Ergebnsise der VI. Versuchsreihe. Die Wirksamkeit des Synthobilins ist auch in den stark sauren Gallensäften annähernd die gleiche geblieben, während eine Wirkung des mandelsauren Hexamethylentetramins erst in dem sauren Milieu auf gelbe haemolytische Staphylokokken, Enterokokken und haemolytische Streptokokken zu beobachten ist, aber mit steigendem pH-Wert wieder wirkungsloser wird. Auch bleibt die Wirksamkeit des mandelsauren Hexamethylentetramins stets etwas hinter der des Synthobilins pro injektione zurück. Das Synthobilin wirkt auf das Wachstum der 3 verschiedenen Bakterienarten rascher und intensiver und behält diese Eigenschaften sowohl im sauren wie auch im alkalischen Milieu.

Herrn Dozent Dr. Kemkes spreche ich hiermit für die Überlassung des Themas, sowie für das Interesse, das er meiner Arbeit entgegengebracht hat, meinen Dank aus.

Ferner danke ich Herrn Dr. Kohlstaedt für die Unterstützung bei meinen Versuchen.

SCHRIFTTUM.

Friedrich von, Stanislaus: Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden von Abderhalden. Abt. IV, Teil 6,1 1926.

Franquelo, E.: M. m. W. 1933, S. 524.

Grabe, F.: Naunyn-Schmiedebergs-Arch. 1934, Nr. 176 S. 673

Gross, H. und Hennig, G.: Klinische Wochenschrift Nr. 51 1939, S. 1603.

Helmholtz und Clark: Proc. Staff Meet. Mayo-Clin. 1931 VI, S. 605 und 609.

Helmholtz und Osterberg: J. Am. Med. Ass. 1936, 107, Nr. 22, 1794.

Lehnartz, Emil: Einführung in die chemische Physiologie 1937.

Mancke, Rudolf und Siede, Werner: Deutsche Zeitschrift für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten. Band 4, Heft 3, S. 139, 1940/41.

Robbers, H.: Naunyn-Schmiedebergs-Arch. 1936 Nr. 181 S. 328.

Rosenheim: The Lancet 1935, I, S. 1032.

Schoene, Hans: Archiv für experim. Pathologie und Pharmokologie 190, S. 372—375, 1938.

Siebert, Wolfram: Deutsche Medizinische Wochenschrift Nr. 25, S. 679, 1941.

Siede, Werner: Deutsche Zeitschrift für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten, Bd. 4, Heft 6, S. 273, 1940-41.

Schoendube, W.: Fortschritte der Therapie, 7. Jahrgang Heft 6, S. 481, 1931. Verlag Fischer, Leipzig C 1.

Trendelenburg, Paul: Biochemische Zeitschrift, Verlag Springer Berlin, S. 146, 1919.

LEBENSLAUF.

Ich wurde am 17. Januar 1919 als Tochter des Studienrats Peter Josef Schoch und seiner Ehefrau Margarete geb. Späth zu Butzbach geboren. Von Ostern 1925 bis 1928 besuchte ich die Volksschule in Butzbach und ab Ostern 1928 bis 1933 die Oberrealschule daselbst. Nach der Versetzung meines Vaters nach Mainz wurde ich Ostern 1933 Schülerin der dortigen Studienanstalt und bestand hier am 20. Januar 1937 mein Abitur.

Vom 10. April 1937 bis 30. September 1937 leistete ich meinen Arbeitsdienst in Neuhäusel im Westerwald ab.

Im Wintersemester 1937-38 studierte ich an der Technischen Hochschule in Darmstadt Chemie. Vom 1. April 1938 bis 31. März 1939 war ich Sprechstundenhilfe in einer zahnärztlichen Praxis in Rüsselsheim und begann im Sommersemester 1939 mein zahnärztliches Studium in Frankfurt am Main. Das Herbsttrimester 1939, das erste Trimester 1940 studierte ich an der Universität in Jena und bestand dort am 18. März 1940 das Physikum. Das zweite und dritte Trimester 1940, das Trimester 1941 und Sommersemester 1941 studierte ich wieder in Frankfurt am Main und beendete am 9. August 1941 vor dem dortigen Prüfungsausschuß mein zahnärztliches Staatsexamen.

Rita Schoch.

41/47